

**Zur Frage der Beeinflussung einer spezifischen
Insulin-Antigen-Antikörper-Reaktion
durch verschiedene Hormone**

von

Gustav Konhäuser

aus Asch/CSR

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. F. S c h e i f f a r t h

ZUR FRAGE DER BEEINFLUSSUNG EINER SPEZIFISCHEN INSULIN-
ANTIGEN-ANTIKÖRPER-REAKTION DURCH VERSCHIEDENE HORMONE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

zu

ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von

Gustav Konhäuser

aus Asch/CSR

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. A. Kröncke
Referent: Professor Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1969

Die praktische klinische Bedeutung der Entwicklung von Antikörpern gegen Insulin mit der Möglichkeit einer teilweisen oder sogar vollständigen Neutralisierung von freiem, d.h. nicht proteingebundenem Insulin hat seit den ersten Berichten über solche Antikörperphänomene unzweifelhaft zugenommen.

Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen haben gezeigt, daß zwar bei mit Insulin behandelten Diabetikern in einem relativ hohen Prozentsatz Insulin-Antikörper auftreten, daß deren Titer jedoch meistens so unerschwellig sind, daß sie keinen entscheidenden Einfluß auf das zugeführte Insulin i.S. einer Hemmwirkung haben (1a, 1b, 1c, 6, 12). Der Antikörpergehalt eines Einzelserums ist mit anderen Worten nicht direkt proportional dem Insulinbedarf des Patienten, wie dies u.a. auch YAGI und Mitarbeiter (10) festgestellt haben. Dennoch erwies sich im allgemeinen der Insulinbedarf bei Patienten mit relativ hohem Insulin-Antikörperspiegel als höher als bei solchen Patienten mit niedrigem Antikörperspiegel.

Im Einzelfall ist der Insulinbedarf abhängig von der Geschwindigkeit der Antikörperproduktion und des Antikörperabbaues, der Menge an aktivem Hormon, die das Gewebe benötigt, um einen normalen Stoffwechsel aufrecht zu erhalten und der Geschwindigkeit der Bildung und der Dissoziation Antigen-Antikörperkomplexe (7).

Es erhebt sich nun die Frage, ob der Bindungsmechanismus zwischen exogen zugeführtem Insulin und Insulinantikörpern durch körpereigene Stoffe reguliert bzw beeinflusst wird. Dieser Gedanke ist auch schon von anderer Seite aufgegriffen worden. So wurde z.B. festgestellt, daß Tolbutamid in vitro die Bindung von Insulin an insulinbindende

Antikörper im Inkubationsmedium verhindert (3). Andere Autoren haben darüber hinaus gleichartige Untersuchungen mit Glycodiazin vorgenommen, wobei diese Substanz offenbar keinen Effekt auf die Bindung spezifischer Insulin-Antikörper und freien Insulins ausüben (11).

In vorliegender Arbeit sollte eine andere Stoffgruppe des peripheren Blutes, nämlich verschiedene Hormone geprüft werden, mit der speziellen Frage, der Beeinflussung einer spezifischen Insulin-Antikörper-Antigenreaktion durch solche Stoffe.

Voraussetzung dazu war, aus einem Krankengut von Diabetikern die ausschließlich mit Insulin behandelt wurden, unabhängig vom Therapieeffekt, Insulin-Antikörper nachzuweisen.

I UNTERSUCHUNGSGUT, VERFÜHRANORDNUNG UND METHODIK

1. UNTERSUCHUNGSGUT (Tab.1)

Insgesamt wurden 20 Diabetikerseren⁺ untersucht. Die angegebenen Nüchternblutzuckerwerte wurden am 4.2.1966 bestimmt. Die Seren wurden am gleichen Tage nach Erlangen gebracht und bis zum 10.2. 1966 tiefgekühlt aufbewahrt.

⁺ Die Seren wurden uns von Patienten der 2. Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. R. Schuberth) zur Verfügung gestellt. Für die freundliche Bereitstellung dieser Seren sei bestens gedankt.

Name	Alter	Geschl.	Diabetes seit	BZ mg%	Behandlung I.E.
1 Linke, G.	60	m	1955	172	48 Ins.-Dep. Höchst
2 Barthe, L.	70	w	1966	132	36 Ins.-Dep. Höchst
3 Seßler, K.	63	w	1960	110	16 Ins.-Dep. Norm
4 Simon, K.	70	m	1965	144	28 Ins.-Dep. Norm
5 Undheim, G.	60	w	1955	120	44 Ins.-Dep. Höchst
6 Maisberger	46	w	1966	138	44 Ins.-Dep. Höchst
7 Koch	84	w	1953	184	36 Ins.-Dep. Höchst
8 Westphal, E.	53	m	1963	260	2 4 Ins.-Dep. Höchst
9 Althön	80	w	1955	270	48 Ins.-Dep. Höchst
10 Tabor, H.	47	w	1951	156	48 Ins.-Dep. Höchst
11 Müller, E.	65	w	1958	148	48 Ins.-Dep. Höchst
12 Regel, S.	65	w	1958	152	36 Ins.-Dep. Norm
13 Böcklein, E.	71	w	1959	126	20 Ins.-Dep. Höchst
14 Stephinger	59	w	1949	230	40 Ins.-Dep. Höchst
15 Weber, E.	61	w	1952	158	52 Ins.-Dep. Höchst
16 Bauer, J.	57	m	1956	152	36 Ins.-Dep. Höchst
17 Bauer, F.	71	w	1962	126	44 Ins.-Dep. Höchst
18 Buchner, B.	74	w	1962	154	48 Ins.-Dep. Höchst
19 Müller, Th.	59	w	1958	180	24 Ins.-Dep. Höchst
20 Gradel, G.	46	w	1962	84	40+20 Dep. Höchst

Tab.: 1 zeigt eine Übersicht über das untersuchte Krankengut.

2. VERSUCHSANORDNUNG

Die zur Verfügung gestandenen Seren von insulinbehandelten Diabetikern wurden zunächst mit der Differentialadsorptionmethode nach KERP und STEINHILBER (4, 5) auf spezifische Insulinantikörper untersucht. Das Serum eines Patienten mit deutlich nachweisbarem, d.h. hohem Insulin-Antikörperspiegel wurde auf folgende Weise untersucht: Es wurden die nachfolgend aufgeführten Hormone in unterschiedlicher Konzentration verschiedenen Einzelproben des Serums zugesetzt und hinsichtlich seines Insulin-Antikörpergehaltes geprüft.

ACTH	10 IE/1 ml
Adrenalin	1 : 1000
Lurabolin	25 mg/1 ml
Glucagon-Novo	1 mg/1 ml
Noradrenalin	1 : 1000
Primobolan	20 mg/1 ml
Solu-Decortin	10 mg/1 ml
Testoviron	250 mg/1 ml
Thyroxin	1 mg/1 ml

Die Ergebnisse wurden verglichen mit den Ausgangswerten der nicht behandelten Serumproben.

3. METHODIK

a. INSULIN-ANTIKÖRPERBESTIMMUNG

Für eine Einzelbestimmung benutzt man 2 kleine Reagenzgläser A und B (100 x 5 mm).

In Reagenzglas A wird zu 100 mg Cellulose eine $7,58 \times 10^{-9}$ M (mÄquiv/ml) ^{131}J -Insulinlösung in einem Puffervolumen von 1 ml pipettiert. Zur Verhinderung von Insulinverlusten durch Adsorption an der Glaswand enthält der Puffer eine Humanalbuminlösung von $3,85 \times 10^{-5}$ M (Phosphatpuffer nach SOERENSEN, pH 8,0 ; Humanalbumin 20% Behringwerke).

Nun wird in 3 Röhrchen A das zu untersuchende Serum in steigender Konzentration zupipettiert, und zwar 0,05 ; 0,1 ; und 0,2 ml.

Dann wird das Reaktionsgemisch 5 min geschüttelt und 12 Std bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Anschließend wird das Adsorptionsmittel abzentrifugiert und die Hälfte des Überstandes (0,5 ml) in Reagenzglas B überführt.

Das im Puffer-Serumgemisch zurückgehaltene (komplexgebundene) Insulin ergibt sich durch Verdoppelung der in B gemessenen Insulinmenge, während man die adsorbierte Insulinmenge (freies I.) aus der Differenz der Insulinmengen in A und B erhält.

Der ^{131}J -Insulingehalt in den beiden Reagenzgläsern wird durch Messung der Radioaktivität in einem Bohrloch-Szintillationszähler bestimmt.

Trägt man die von Serum gebundene Menge ^{131}J -Insulinmenge als Funktion der Serumkonzentration in ein semilogarithmisches Koordinatensystem ein, so liegen die Werte im Verlauf einer S-förmigen Titrationskurve, die bei einer Bindung von 30 - 80% der eingesetzten Insulinmenge (1 mE) annähernd linear verläuft. Als Einheit der Insulinbindung wird die Serummenge in μl angegeben, welche 50% des zugesetzten Insulins, also 0,5 mE ^{131}J -Insulin bindet.

Die 3 verschiedenen Serumkonzentrationen, deren Bindungswerte in den linearen Verlauf der Bindungskurve fallen gestatten die graphische Ermittlung des Titors (Abb.: 1).

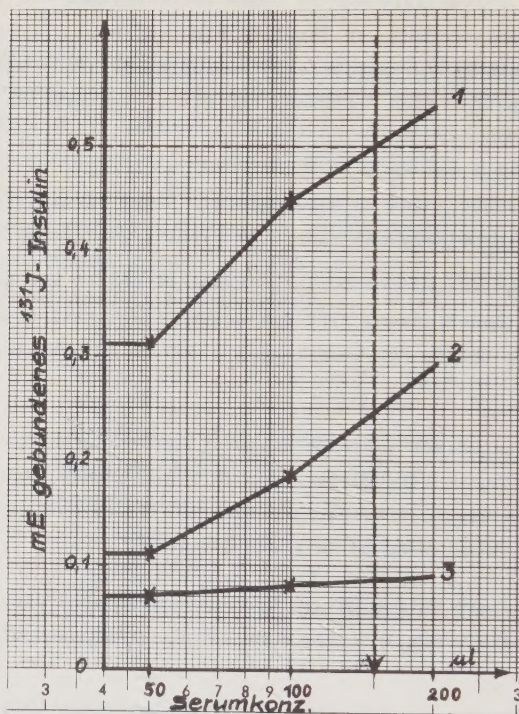


Abb. 1 ¹³¹I-Insulin-Bindungskurven
verschiedener Serumproben:

1 = Serum Nr. 1 : Titer 150 μl

2 = Serum Nr. 13 : Titer 760 μl

3 = Durchschnittswerte der übrigen Seren :
Titer über 1 000 μl

Versuch am 10.2.1966:

^{131}J -Insulin, Rinder-Insulin in isotonischer Lösung, sterilisiert, pyrogenfrei. Menge: 5 ml ; Charge: 4/66.

Gesamtaktivität: 1 mc ^{131}J am 10.2.66

spez. Aktivität: 10 mc ^{131}J /mg Insulin am 10.2.66

Konzentration : 0,038 mg/Insulin/ml

Phosphatpuffer : pH 8,0 nach Soerensen.

2,5 ml Humanalbumin 20%-Behringwerke auf 200 ml Phosphatpuffer.

0,23936 ml ^{131}J -Insulin auf 200 ml Phosphatpuffer.

Messung der Zeiteinheiten t_1 (Überstände) und t_2 (Niederschläge) bei bestimmter Impulsvorwahl mittels Bohrloch-Szintillograph.

t_1 : gemessen am 12.2.66 um 11.30 Uhr

Hochspannung 1 KV

Impulsvorwahl 4×10^4

t_2 : gemessen am 11.2.66 um 20.40 Uhr

Hochspannung 1 KV

Impulsvorwahl 1×10^5

Die gebundene Menge Rinderinsulin in mE ergibt sich aus t_1 und t_2 :

$$\frac{t_1}{t_1 + t_2} \times 100$$

Bei verschiedener Impulsvorwahl:

$$\frac{t_1}{t_1 + t_2} \times 100$$

b. BEHANDLUNG EINES INSULINANTIKÖRPERHALTIGEN SERUMS MIT HORMONEN

Bei gleichbleibender Versuchsanordnung haben wir zum Reaktionsgemisch die oben aufgezählten Wirkstoffe zugesetzt, und zwar in der der Serummenge entsprechenden physiologischen Konzentration c_1 und der 100-fach physiologischen Konzentration c_2 .

Wirkstoffverdünnung am Beispiel des Glucagon:

Die Wirkstoffe wurden so verdünnt, daß möglichst die physiologische Konzentration c_1 und die 100-fache physiologische Konzentration c_2 in 50 mm^3 enthalten waren, so daß das gleiche Volumen stets zupipettiert werden konnte (Abb. 2).

Beispiel Glucagon:

Vorliegende Wirkstoffkonzentration: $1 \text{ mg/l ml Lösungsmittel}$
oder $1 \text{ } \mu\text{g} / 1 \text{ mm}^3$

in 5000 ml Blut 1000 μ
in 0,05 ml Serum x μ ; x = $1/100 \text{ } \mu$

c_1 a) 10 mm^3 SL + 50 ml Pufferlösung
davon 50 mm^3 abpipettieren.

b) 10 mm^3 SL + 25 ml Pufferlösung
davon 50 mm^3 abpipettieren.

c) 10 mm^3 SL + 12,5 ml Pufferlösung
davon 50 mm^3 abpipettieren.

c_2 a) 10 mm^3 SL + 40 mm^3 Pufferlösung zupipettieren

b) 20 mm^3 SL + 30 mm^3 Pufferlösung zupipettieren

c) 40 mm^3 SL + 10 mm^3 Pufferlösung zupipettieren.

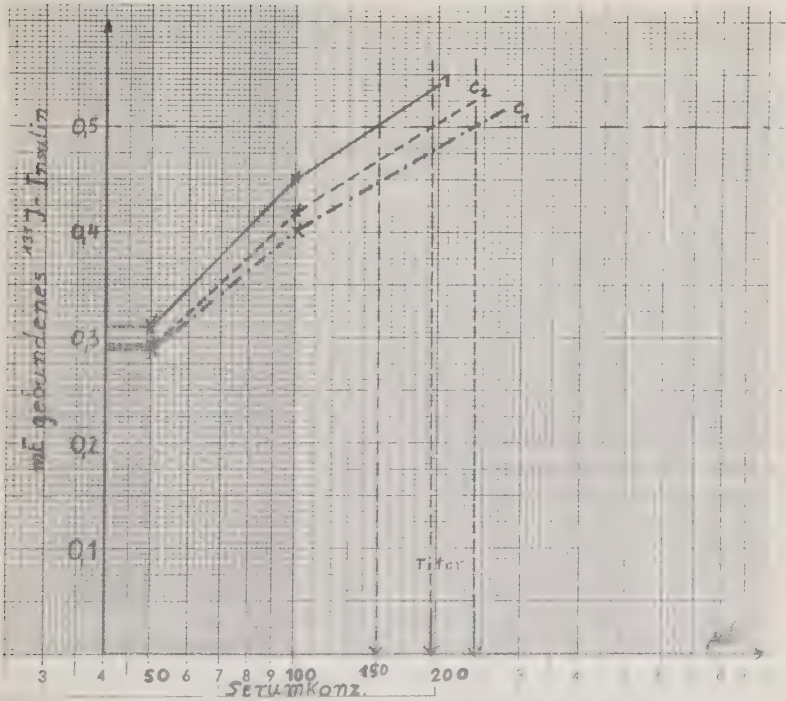


Abb. 2 : ^{125}I -Insulin-Bindungskurven

1 = Serum Nr. 1 : Titer 150 μl

Insulin-Antikörper-(I-AK)-haltig.

c_1 = Durchschnittswerte bei physiologischer
Wirkstoffkonzentration

c_2 = Durchschnittswerte bei 100-facher
Wirkstoffkonzentration

Versuch am 24.3.1966 mit einem antikörperhaltigem Serum:

Jodinsulin J^{131} ,

Minerinsulin in isotonischer Lösung, sterilisiert, pyrogenfrei.

Menge: 2,9 ml

Charge: 8/66

Spez. Aktivität : 9,8 mc J^{131} /mg Insulin am 24.3.66

Gesamtaktivität : 0,036 mg/Insulin/ml

Phosphatpuffer : pH 8,0 nach Soerensen.

2,5 ml humanalbumin - Behringwerke - auf 200 ml Phosphatpuffer.

0,2527 ml J^{131} auf 200 ml Phosphatpuffer.

II ERGEBNISSE (Abb. 3-7)

a) INSULINANTIKÖRPERBESTIMMUNG

Die Ergebnisse sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Serum Nr.	Serumkonz. in %	t_2 (N)	t_1 (U)	mE gekl. Insulin, ¹⁵¹ J
1	5	0,35	0,75	0,31
	10	0,38	0,52	0,46
	20	0,40	0,43	0,54
2	5	0,30	4,11	0,056
	10	0,30	3,16	0,073
	20	0,30	3,27	0,070
3	5	0,30	2,73	0,064
	10	0,30	2,77	0,063
	20	0,31	1,98	0,117
4	5	0,30	3,87	0,060
	10	0,30	2,72	0,064
	20	0,30	2,5	0,065
5	5	0,30	2,53	0,060
	10	0,30	2,80	0,062
	20	0,30	2,22	0,125
6	5	0,30	3,67	0,063
	10	0,30	2,65	0,060
	20	0,30	3,27	0,070
7	5	0,31	2,25	0,104
	10	0,30	2,16	0,105
	20	0,32	1,48	0,156

Serum Nr.	Serumkonz. in %	t_2 (N)	t_1 (U)	mE gebundenes Rinder- insulin ^{131}J
8	5	0,30	4,05	0,057
	10	0,30	2,82	0,021
	20	0,30	3,39	0,068
9	5	0,30	3,13	0,073
	10	0,31	2,21	0,106
	20	0,31	2,54	0,090
10	5	0,31	2,71	0,087
	10	0,30	2,83	0,081
	20	0,30	2,63	0,087
11	5	0,30	3,09	0,074
	10	0,31	2,24	0,088
	20	0,30	2,51	0,071
12	5	0,32	2,40	0,101
	10	0,31	2,94	0,080
	20	0,32	1,62	0,146
13	5	0,30	2,10	0,108
	10	0,32	1,28	0,182
	20	0,34	0,83	0,287
14	5	0,30	4,33	0,049
	10	0,30	4,39	0,053
	20	0,30	3,72	0,062
15	5	0,30	4,68	0,050
	10	0,30	4,09	0,057
	20	0,31	3,40	0,070

Serum Nr.	Serumkonz. in %	t ₂ (N)	t ₁ (Ü)	mE gebundenes, Binde- insulin ¹³¹ J
16	5	0,30	3,45	0,067
	10	0,30	4,34	0,053
	20	0,30	3,41	0,068
17	5	0,30	3,68	0,063
	10	0,30	2,73	0,084
	20	0,30	2,61	0,088
18	5	0,30	3,29	0,070
	10	0,30	3,43	0,067
	20	0,30	2,53	0,090
19	5	0,31	2,64	0,089
	10	0,30	2,82	0,081
	20	0,31	2,32	0,101
20	5	0,30	3,88	0,060
	10	0,30	2,84	0,081
	20	0,30	3,08	0,075

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fallen die Seren Nr. 1 und Nr. 13 auf. Beide zeigen einen positiven Insulinantikörpertiter.

b) HORMONZUGABEN ZUM WIRKSTOFFGEMISCH (Abb. 3-7)

Die Ergebnisse sind folgender Übersicht zu entnehmen.

Der angegebene Wert für die mE gebundenen Rinderinsulins ist der Mittelwert zweier Einzeluntersuchungen.

Wirkstoff	Konz.	Serumkonz. in %	mE gebundenes Rinderinsulin ¹³¹ J
Glucagon	c ₁	5	0,25355
		10	0,3603
		20	0,4665
	c ₂	5	0,3099
		10	0,4516
		20	0,5289
Prednisolon	c ₁	5	0,3937
		10	0,3571
		20	0,4259
	c ₂	5	0,2765
		10	0,3508
		20	0,4368
Testoviron	c ₁	5	0,2881
		10	0,4039
		20	0,4643
	c ₂	5	0,2839
		10	0,2949
		20	0,4426

Wirkstoff	Konz.	Serumkonz. in %	mE gebundenes Rinderinsulin ¹³¹ J
Thyroxin	c ₁	5	0,2797
		10	0,3858
		20	0,4649
	c ₂	5	0,2797
		10	0,4322
		20	0,5003
Primobolan	c ₁	5	0,2589
		10	0,3907
		20	0,5088
	c ₂	5	0,3035
		10	0,4632
		20	0,5573
Durabolin	c ₁	5	0,248
		10	0,4838
		20	0,5469
	c ₂	5	0,3397
		10	0,5529
		20	0,5946
ACTH	c ₁	5	0,3268
		10	0,4366
		20	0,5251
	c ₂	5	0,2184
		10	0,4951
		20	0,5106

wirkstoff	Konz.	Serumkonz. in %	mE gebundenes Rinderinsulin ¹³¹ J
Adrenalin	c ₁	5	0,3178
		10	0,4001
		20	0,3034
	c ₂	5	0,2718
		10	0,3335
		20	0,4843
Noradrenalin	c ₂	5	0,3913
		10	0,4120
		20	0,4894

Aus versuchstechnischen Gründen konnte bei Noradrenalin nur die Wirkstoffkonzentration c₂ untersucht werden.

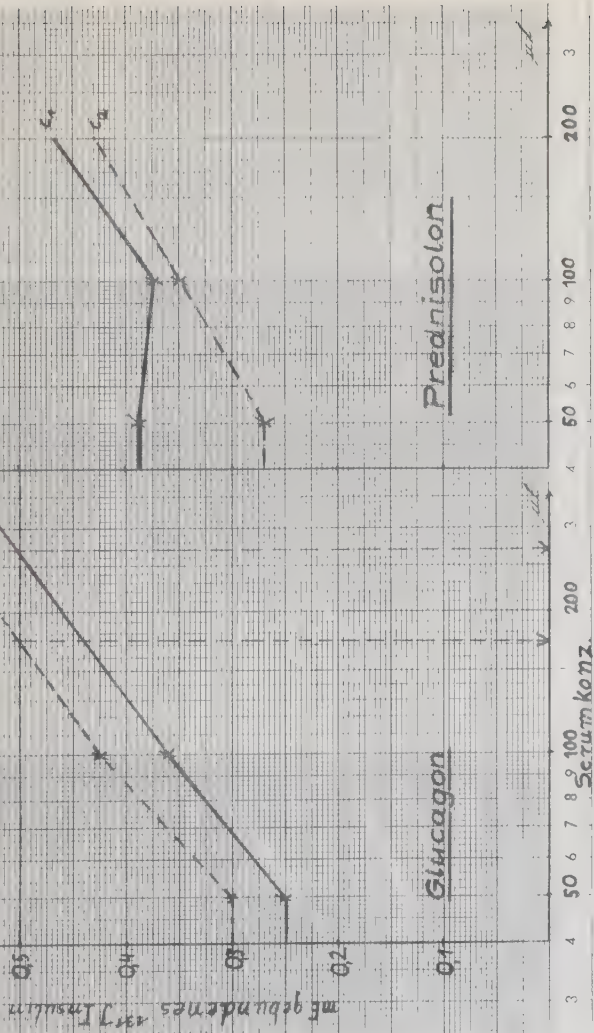
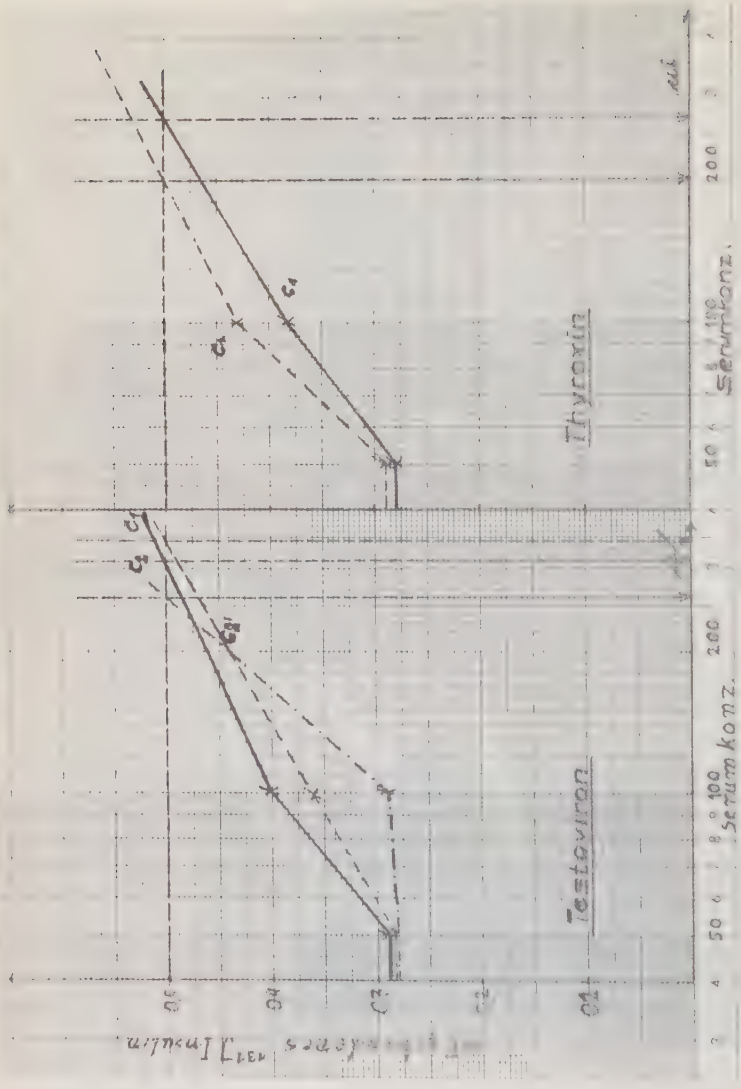


Abb. 3 : ¹³¹I-Insulin-Bindungskurven unter Zusatz von Glucagon
 (links im Bild) sowie unter Zusatz von Prednisolone
 (rechts im Bild).
 c_1 I-AK-haltiges Serum mit physiologischer Wirkstoff-
 konzentration
 c_2 = das gleiche Serum mit 100-facher Wirkstoffkonzentration



1. J.-Insulin-Bindungskurven unter Zusatz von Thyroxin (links im Bild) sowie unter Zusatz von Thyroxin (rechts im Bild).
 C₁ = I-AK-haltiges Serum mit physiologischer Wirkstoffkonzentration
 C₂ = das gleiche Serum mit 100-facher Wirkstoffkonzentration
 C₃ = das gleiche Serum mit 1000-facher Wirkstoffkonzentration

c_1 = I-AK-haltiges Serum mit physiologischer Wirkstoffkonzentration
 c_2 = das gleiche Serum mit 100-facher Wirkstoffkonzentration

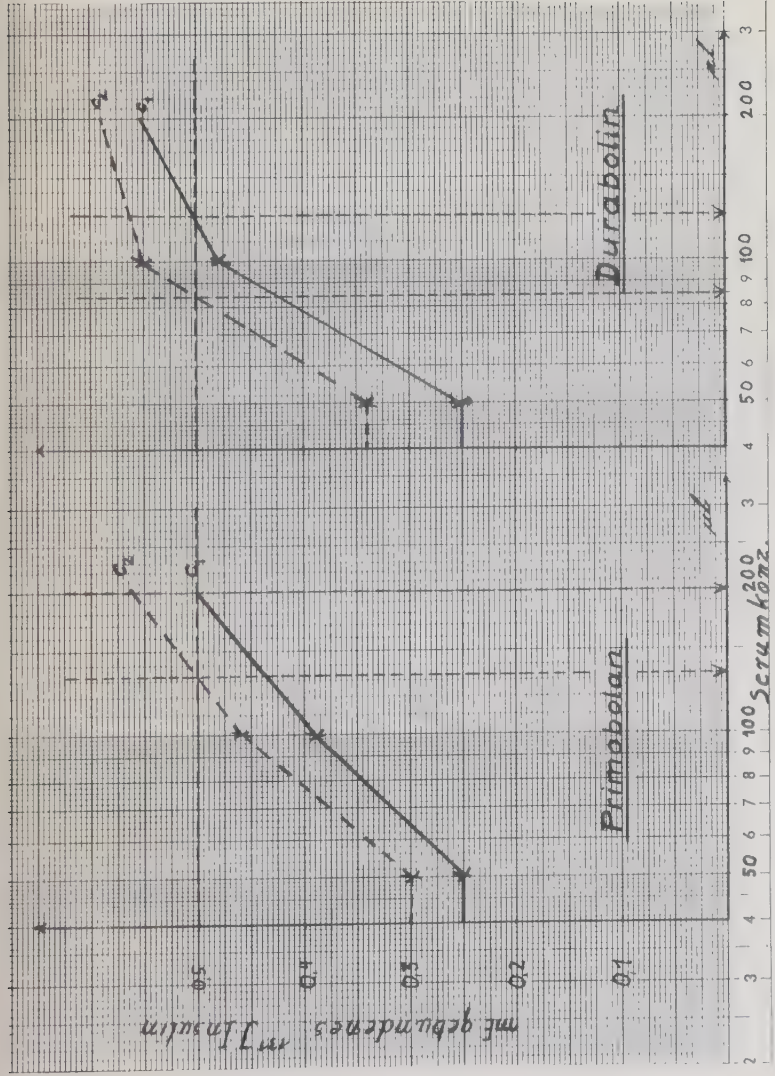
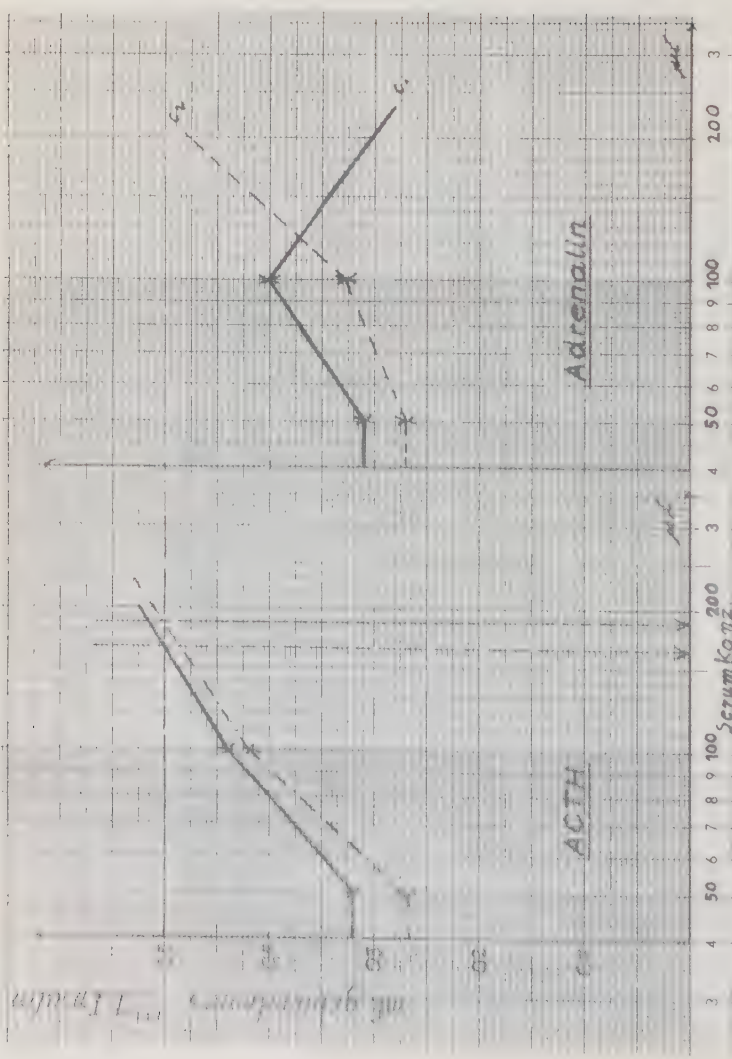
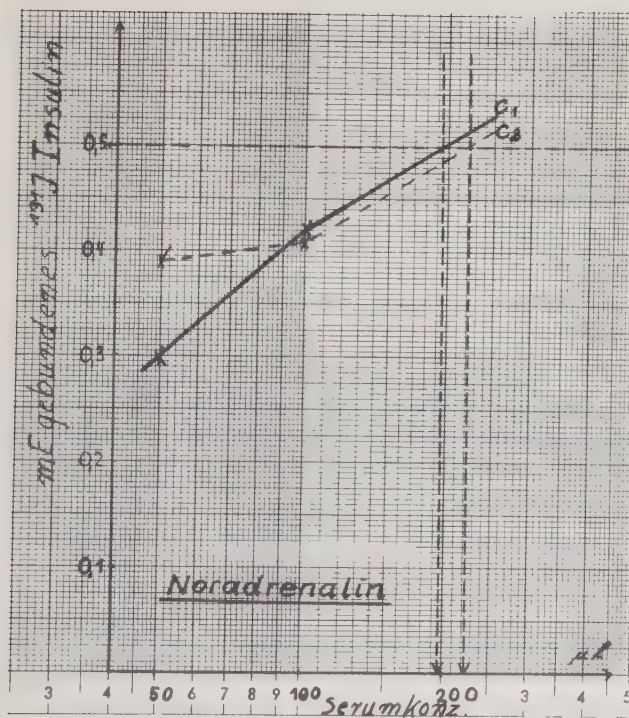


Abb. 5 : ^{131}J -Insulin-Bindungskurven unter Zusatz von Primobolan (links im Bild) sowie unter Zusatz von Durabolin (rechts im Bild).



c_1 = I-AK-haltiges Serum mit physiologischer Wirkstoffkonzentration
 c_2 = das gleiche Serum mit 100-facher Wirkstoffkonzentration

Abb. 6: ¹³¹I-Insulin-reaktive Kurven unter Zusatz von ACTH (links im Bild) sowie unter Zusatz von Adrenalin (rechts im Bild).



HEINER & SCHÜLL-TECHNISCHE BLÄTTER

Nr. 373 1/2 A4



MADE IN GERMANY

Abb. 7 : ^{125}I -Insulin-Bindungskurven unter Zusatz von Noradrenalin .

c_1 = I-Ak-haltiges Serum mit physiologischer Wirkstoffkonzentration

c_2 = das gleiche Serum mit 100-facher Wirkstoffkonzentration

DISKUSSION

Die eingangs bereits erwähnte klinische Beobachtungsatsache, daß trotz des Nachweises spezifischer Insulin-Antikörper im Falle einer stattgefundenen Sensibilisierung durch tierisches Insulin in den wenigsten Fällen eine effektive Neutralisation des zugeführten Insulins erfolgt, läßt die Frage aufwerfen, ob bestimmte Serumfaktoren in vivo wie in vitro den spezifischen Insulin-Antikörper-Bindungsmechanismus teilweise oder vollkommen zu unterbinden vermögen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über die Prüfung verschiedener Hormone, wie sie physiologischerweise und gelegentlich auch in hohen Konzentrationen im Serum endokrin erkrankter Patienten vorkommen können, hat für keines dieser untersuchten Hormone eine Beeinflussung des Rinderinsulin-Antigen-Antikörper-Bindungsmechanismus im Sinne einer Hemmung ergeben. Das gilt sowohl für die Nebennierenrindenhormone, die Hormone des Nebennierenmarks, für eiweißanabole Hormone, für das Thyroxin als auch für das Testoviron.

Die hier erhobenen Befunde wie auch frühere im eigenen Arbeitskreis vorgenommene Untersuchungen mit anderen fraglichen Wirkstoffen (8, 9, 11) haben somit gezeigt, daß offenbar die spezifische Insulin-Antigen-Antikörper-Bindung durch im Serum enthaltene physiologische und auch unphysiologische, z. B. medikamentöse Faktoren nicht beeinflußt wird. Lediglich vom Tolbutamid ist berichtet worden, daß es im Inkubationsmedium die Bindung von Insulin an Insulin-Antikörper verhindert, und daß dieses Präparat darüber hinaus bereits an Antikörper gebundenes Insulin zu reaktivieren vermag (3). Dieser Effekt soll von der Konzentration des Tolbutamids im Inkubationsmedium abhängig sein.

Abspaltungen des Insulins von seinem Antikörper kommen im Zuge der Reversibilität der Insulinbindung jedoch auch in vivo vor (6) und verursachen schwerste Hypoglykämien. In ähnlicher

Weise wurden im Tierversuch nach Injektion von Insulin-Anti-
gen-Antikörper-Komplexen prolongierte Hypoglykämien beobachtet.
In wie weit bei diesen Vorgängen körpereigene oder reaktiv auf
den Insulin-Antikörper gebildete Substanzen eine Rolle spielen,
ist noch nicht geklärt.

Mit Bezug auf die Häufigkeit des Nachweises spezifischer Insu-
linantikörper im Serum insulinbehandelter Zuckerkranker wurden
im vorliegenden Untersuchungsgut von 20 Patienten zwei Seren
mit Insulinantikörpern aufgedeckt, das sind mit anderen Worten
10% dieses Krankengutes.

Ähnliche Verhältnisse wurden von YAGI und Mitarb. (10) mit-
geteilt. Mittels Radioimmunoelktrophorese konnten diese Auto-
ren bei 8 Seren von Diabetikern, die mit weniger als 50 i.E.
Insulin behandelt wurden, zwei antikörperhaltige Seren feststel-
len.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit sollte untersucht werden, ob der Bindungsmechanismus zwischen exogen zugeführtem Insulin und Insulin-Antikörpern durch körpereigene Stoffe reguliert bzw. beeinflußt wird. Die nachstehend aufgeführten Hormone wurden in unterschiedlicher Konzentration verschiedenen Einzelproben eines Insulin-Antikörper-haltigen Serums zugesetzt: Glucagon, Solu-Decortin, Testoviron, Thyroxin, Primobolan, Turabolin, ACTH, Adrenalin, Noradrenalin.

Die Ergebnisse zeigten, daß durch keinen dieser Wirkstoffe der Insulin-Antigen-Antikörper-Mechanismus unter den gewählten Versuchsbeeinflussungen beeinflußt wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BERSON, S.A. and R.S. YALOW
 - a) Species-specificity of human anti-beef, pork insulin serum.
J. clin. Invest. 38 , 2017 (1959)
 - b) Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody.
J. clin. Invest. 39 , 1999 (1960)
 - c) Insulinantagonists, Insulinantibodies and Insulinresistance.
Amer. J. med. 30 , 155 (1958)
2. BERSON, S.A., YALOW, R.S., BAUMAN, A., ROTHSCHILD, M.A. and NEWERLY, K.
Metabolism of Insulin-J¹³¹ in man.
J. clin. Invest. 35 , 170 (1956)
3. HASSELELATT, A. und SCHMIDT, J.
Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Med. Wschr. 17 , 910 (1961)
4. KERP, L., STEINHILBER, S. und KASELIR, K.
Ein Verfahren zum Nachweis insulinbindender Antikörper durch Differentialadsorption.
Klin. Wschr. 44 , 560 (1966)
5. KERP, L. und STEINHILBER, S.
Quantitativer Nachweis insulinbindender Proteine durch Differentialadsorption. Proteides of the biological fluids.
(ed. H. Peters) 11 , 455 Amsterdam-London-New York

6. PREITTER, E.F.

Über die biologische Bedeutung des Transportes und der Eiweiß-
bindung von endogenem und exogenem Insulin im Blut.

Nat. Med. Nordmark 16 , 705 (1965)

7. PREITTER, E.F.

Die Immunologie des Insulins.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 72 , 811 (1966)

8. SCHEIFFARTH, F., WEIST, F., KARNATZ, H. und SCHNELL, K.

Das Vorkommen von Insulinantikörpern und die Beeinflussung
dieser Insulineiweißbindung durch Sulfonylharnstoff und
Glycodiazin.

Med. Pharmacol. exp. 17 , 17 (1967)

9. SCHNELL, K.

Das Vorkommen von Insulinantikörpern und die Beeinflussung
dieser Insulineiweißbindung durch Sulfonylharnstoff und
Glycodiazin.

Dissertation, Erlangen 1967

10. YAGI, Y., MAIER, P., PRESSMAN, D., ARDESSAN, C.E., REISMAN, R.E.
and LENZNER, A.R.

Multiplicity of insulin binding antibodies in human sera.

J. Immunol. 90 , 700 (1963)

11. WEIST, F., SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L., WOLF, F. und SCHNELL, K.

Glycodiazin, ein orales Antidiabetikum und seine Einwirkung
auf die Insulineiweißbindung.

Z. Arzneimittelforsch. (im Druck)

12. ZINDER, J.I., BERGER, S. and GOLDSTEIN, M.S.

In vitro RBC-uptake of radio-insulin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107 , 345 (1961)

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frau Privatdozentin Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

LEBENS LAUF

Ich, Gustav K o n h ä u s e r , wurde am 11.9.1935 in Asch/CSR als Sohn des Kaufmanns Josef Konhäuser und seiner Ehefrau Rosina, geb. Krahel, geboren.

Die Volksschule habe ich in Asch, und nach unserer Übersiedlung in Bamberg von 1941 - 1946 besucht. Ab 1.9.1946 besuchte ich die Oberrealschule in Bamberg und legte dort 1955 die Reifeprüfung ab.

1955 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Erlangen. 1959 Physikum an der Universität Erlangen. 1965 bestand ich die ärztliche Prüfung.

**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**